

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 198 04 518 A 1

(5) Int. Cl.⁶:
C 08 F 220/56
C 08 F 218/00
C 07 K 17/08
C 07 K 1/16

DE 198 04 518 A 1

(21) Aktenzeichen: 198 04 518.2
(22) Anmeldetag: 5. 2. 98
(43) Offenlegungstag: 12. 8. 99

(71) Anmelder:
Röhm GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Meier, Christian, Dr., 64295 Darmstadt, DE; Süfke, Thomas, Dr., 64390 Erzhausen, DE; Petererit, Hans-Ulrich, 64291 Darmstadt, DE; Recktenwald, Roger, 64625 Bensheim, DE

(56) Entgegenhaltungen:
DE 34 04 021 A1
DE 31 06 456 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Verfahren zur Herstellung von Trägerpolymermaterialien in Form von porösen Polymerperlen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines perlörmigen, vernetzten hydrophilen, gegenüber Liganden mit nucleophilen Gruppen bindungsaktiven Mischpolymerisats durch inverse Peripolymerisation einer Monomerenphase. Die Erfindung betrifft Trägerpolymermaterialien mit hoher Bindungskapazität für Penicillin-Acylase und niedriger Quellzahl sowie deren Verwendung.

DE 198 04 518 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines perlörmigen, vernetzten hydrophilen, gegenüber Liganden mit nucleophilen Gruppen bindungsaktiven Mischpolymerisats durch inverse Suspensionspolymerisation einer Monomerenphase. Die Erfindung betrifft weiterhin Trägerpolymermaterialien mit hoher Bindungskapazität für Penicillinamidase und niedriger Quellzahl sowie deren Verwendung

Stand der Technik

- 10 Poröse polymere Trägermaterialien für Proteine, insbesondere Enzyme sind hinreichend bekannt. Anwendungsgebiete liegen im medizinischen Bereich, z. B. bei der enzymatischen Spaltung von β -Lactamantibiotika wie Penicillin G zu 6-Aminopenicillan-Säure (6-APA) mittels der Penicillin-Acylase (Penicillinamidase). Wichtige Entwicklungsziele sind vor allem eine möglichst hohe Beladungskapazität, aber auch eine niedrige Quellbarkeit sowie möglichst geringe Restlösemittelgehalte. Halogenierte Lösungsmittel sollen bei der Herstellung grundsätzlich vermeiden werden.
- 15 DE-OS 22 37 316 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung perlörmiger, vernetzter Mischpolymerisate durch radikalische Polymerisation eines einen radikalbildenden Initiator enthaltenden Monomerengemisches, das ein gegenüber biologischen Substanzen bindungsaktives Monomer, ein vernetzendes Comonomer und wenigstens ein weiteres Comonomer enthält, wobei das Monomerengemisch in einer unpolaren organischen Flüssigkeit zu Tröpfchen suspendiert und polymerisiert wird. Als unpolare organische Flüssigkeit eignen sich insbesondere aliphatische Kohlenwasserstoffe, vor allem solche mit 8 und mehr C-Atomen. In den Beispielen werden Mischungen aus n-Heptan und Perchlorethylen eingesetzt. Das Verhältnis der Monomerenphase zur kontinuierlichen organischen Phase kann zwischen 1 : 1 und 1 : 10 liegen, jedoch werden Verhältnisse zwischen 1 : 1,5 und 1 : 4 bevorzugt. DE-A 31 06 456 beschreibt ein gegenüber DE-OS 22 37 316 in Bezug auf die Bindungskapazität der Polymerperlen verbessertes Verfahren. Besonders hohe Bindungskapazitäten für Proteine, insbesondere für das Enzym Penicillin-Acylase (Penicillinamidase) werden erhalten, wenn die Trägerpolymere hohe Gehalte an vernetzenden Monomeren aufweisen und wenn die Monomerenphase, gebildet aus den Monomeren und dem Verdünnungsmittel, ein Lösungsmittelgemisch als Verdünnungsmittel enthält. Geeignete Gemische können z. B. Wasser/Methanol oder Formamid/Methanol sein. Monomere und Verdünnungsmittel liegen etwa im Verhältnis von 1 : 2,6 vor. Für die organische, kontinuierliche Phase wird ein Gemisch n-Hexan und Perchlorethylen verwendet. Das Verhältnis der Monomerenphase zur kontinuierlichen organischen Phase liegt in den Beispielen bei ca. 25 1 : 2,8. Bei Vernetzeranteilen von 50 Gew.-% im Monomerengemisch und der Verwendung von Wasser/Methanol als Verdünnungsmittel können Trägerpolymere mit einer Bindungskapazität, gemessen als Penicillinacylase-Aktivität, von bis zu 125 U/g erhalten werden.

Aufgabe und Lösung

- 35 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde ein verbessertes Verfahren zur Herstellung perlörmiger, vernetzter Mischpolymerisate bereitzustellen. Dabei sollte auf die Verwendung halogenierter Lösungsmittel in der organischen kontinuierlichen Phase verzichtet werden und zugleich eine Bindungskapazität für das Enzym Penicillinamidase (EG 3.5.1.11) unter standardisierten Bedingungen (Beladung von 1 g Trägerpolymermaterial mit 1530 Einheiten Penicillinamidase) unter 40 mindestens 220 [U/g feucht] erreicht werden. Weiterhin sollte die Quellbarkeit der Polymerperlen in Wasser ausgedrückt in einer Quellungszahl (ml feucht/ml trocken) von nicht mehr als 1,5.

Die Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines perlörmigen, vernetzten hydrophilen, gegenüber Liganden mit nucleophilen Gruppen bindungsaktiven Mischpolymerisats durch inverse Perlpolymerisation einer Monomerenphase, die aus Monomeren und einem Verdünnungsmittel bestehen, wobei als Monomere

- 45 a) 5–40 Gew.-% hydrophile radikalisch polymerisierbare Monomere mit einer Vinylgruppe, die bei Raumtemperatur wenigstens 10%-ige wäßrige Lösungen bilden
 b) 30–50 Gew.-% radikalisch polymerisierbaren Monomere mit einer Vinylgruppe und einer zusätzlichen funktionalen Gruppe, die in einer polymeranalogen Reaktion mit den nucleophilen Gruppen der Liganden kovalente Bindungen eingehen kann
 c) 20–60 Gew.-% hydrophile, vernetzende radikalisch polymerisierbare Monomere mit zwei oder mehr ethylenisch ungesättigten polymerisierbaren Gruppen

55 mit der Maßgabe, daß sich a), b) und c) zu 100 Gew.-% addieren, enthalten sind und als Verdünnungsmittel ein Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis 1 : 1,0 bis 1 : 4,0 verwendet wird, wobei die Monomerenphase in einer kontinuierlichen Phase aus einem organischen Lösungsmittel aus einem aliphatischen Kohlenwasserstoff mit 5–7 Kohlenstoffatomen zu Tröpfchen verteilt ist, wobei das Verhältnis Monomerenphase zu kontinuierlicher Phase 1 : 2,0 bis 1 : 4,0 beträgt, und in dieser Form in Gegenwart von eines Polymerisationsinitiators und eines Schutzkolloids radikalisch polymerisiert werden, mit der Maßgabe, daß das Verhältnis der Monomeren zum Verdünnungsmittel 1 : 1,7 bis 1 : 2,4 beträgt.

60 Unter Anwendung des erfundungsgemäßen Verfahrens ist ein neuartiges Trägerpolymermaterial erhältlich, das eine Beladungskapazität für Penicillinamidase von mindestens 220 [U/g feucht], resultierend aus der Umsetzung von 1530 Einheiten Penicillin-Acylase mit 1 g Trägerpolymermaterial, und eine Quellzahl von höchstens 1,5 aufweist.

65 Es war nicht vorhersehbar, daß die Festlegung der verschiedenen Verfahrensparameter zueinander zu einer deutlich erhöhten Bindungskapazität für das Enzym Penicillinamidase führen würden und gleichzeitig aber die Quellbarkeit abnehmen würde. Überraschend war auch, daß unter Anwendung des erfundungsgemäßen Verfahrens durch die Auswahl des organischen Lösungsmittels aus den aliphatischen Kohlenwasserstoff mit 5–7 Kohlenstoffatomen auf den Einsatz halogenierter Kohlenwasserstoffe, wie Perchlorethylen, die bisher vor allem für den Dichteangleich der Phasen verwendet wurden, verzichtet werden kann.

DE 198 04 518 A 1

Ausführung der Erfindung

Monomere

Um die Hydrophilie des Monomerengemisches zu gewährleisten, muß dieses zum überwiegenden Teil aus hydrophilen Monomeren bestehen. Unter hydrophilen Monomeren sind solche Monomere zu verstehen, die bei Raumtemperatur wenigstens 10%-ige wäßrige Lösungen bilden und vorzugsweise keine ionischen oder durch Säure- oder Basenzusatz ionisierbaren Gruppen enthalten.

Die Monomere a) sind 5–40, 8–35, insbesondere 9–12 Gew.-% hydrophile radikalisch polymerisierbare Monomere mit einer Vinylgruppe, die bei Raumtemperatur wenigstens 10%-ige wäßrige Lösungen bilden.

Als Monomere a) sind insbesondere Acrylamid und/oder Methacrylamid geeignet, wobei Methacrylamid bevorzugt wird. Weitere Beispiele sind Hydroxyalkylester von ungesättigten polymerisierbaren Carbonsäuren, wie Hydroxyethylacrylat und Hydroxyethylmethacrylat oder N-Vinylpyrrolidon.

Monomere b) sind 30–50, bevorzugt 35–45 Gew.-% radikalisch polymerisierbare Monomere mit einer Vinylgruppe und einer zusätzlichen funktionellen Gruppe, bevorzugt einer Oxirngruppe (Epoxygruppe), die in einer polymeranalogen Reaktion mit den nucleophilen Gruppen der Liganden kovalente Bindungen eingehen kann. Insbesondere Oxiran-gruppen sind geeignet, um Liganden unter Erhaltung ihrer biologischen Aktivität zu binden.

Bevorzugte Monomere b) sind Glycidylmethacrylat und/oder Allylglycidylether. Besonders bevorzugt werden gleichzeitig beide Monomere in etwa gleichen Mengen eingesetzt.

Monomere c) sind 20–60, insbesondere 25–55, besonders bevorzugt 40–55 Gew.-% hydrophile, vernetzende radikalisch polymerisierbare Monomere mit zwei oder mehr ethylenisch ungesättigten polymerisierbaren Gruppen. Bevorzugte Monomere c) sind N,N'-Methylen-bis-Acrylamid oder N,N'-Methylen-bis-Methacrylamid. N,N'-Methylen-bis-Methacrylamid wird besonders bevorzugt. Gegebenenfalls können auch 0–10 Gew.-% weiterer vernetzender, radikalisch polymerisierbarer Monomere mit zwei oder mehr ethylenisch ungesättigten polymerisierbaren Gruppen eingesetzt werden. Geeignet sind hydrophile Di(meth)acrylate, wie z. B. Polyethylenoxid-Di(meth)acrylate.

Die Monomere a), b) und c) addieren sich jeweils zu 100 Gew.-%.

Verdünnungsmittel

Die Monomerenphase besteht aus den Monomeren a) bis c), die in einem Verdünnungsmittel, das ein Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis 1 : 1,0 bis 1 : 4,0 sein muß, gelöst sind. Besonders günstige Mischungsverhältnisse für Methanol und Wasser liegen bei 1 : 1,2 bis 1 : 2,5, insbesondere bei 1 : 1,3 bis 1 : 1,7.

Verhältnis Monomere zu Verdünnungsmittel

Besonders kritisch ist das Verhältnis Monomere zu Verdünnungsmittel. Dieses muß im Bereich von 1 : 1,7 bis 1 : 2,4, besonders bevorzugt im Bereich von 1,9 bis 2,1 liegen.

Kontinuierliche Phase

Als kontinuierliche Phase eignet sich ein organisches Lösungsmittel, das ein aliphatischer Kohlenwasserstoff mit 4 bis 7 C-Atomen ist. Bevorzugt ist n-Heptan und besonders bevorzugt Cyclohexan.

Verhältnis Monomerenphase/kontinuierlicher Phase

Das Verhältnis von der Monomerenphase zur kontinuierlichen Phase, gebildet durch das organische Lösungsmittel muß bei 1 : 2,0 bis 1 : 4,0, bevorzugt zwischen 1 : 2,8 bis 1 : 3,3.

Weitere Verfahrensbedingungen

Als weitere Bestandteile enthält die suspendierte Monomerphase in an sich bekannter Weise Polymerisations-Initiatoren, bevorzugt sind schwefelfreie Initiatoren, besonders bevorzugt ist 4,4'-Azobis-(4-Valeriansäure), sowie Schutzkolloide (Emulgatoren), wie z. B. ein Mischpolymerisat aus 95 Teilen n-Butylmethacrylat und 5 Teilen 2-Trimethylammoniumethylmethacrylat-Chlorid mit Molekulargewichten (Gewichtsmittel) im Bereich von 30.000 bis 80.000.

Die Perlpolymerisation (auch als Suspensionspolymerisation bezeichnet) wird ansonsten in bekannter Weise ausgeführt, indem z. B. die kontinuierliche Phase und dem Schutzkolloid vorgelegt wird und die Monomerenphase, in der sich auch der Initiator befindet unter Röhren z. B. bei 40 bis 60°C in der organischen Phase verteilt wird und anschließend auf 60–70°C erhitzt wird. Das Wasser/Methanol-Gemisch kann z. B. über einen Zeitraum von 6 Stunden nahezu vollständig azeotrop ausgekreist werden. Man läßt den Ansatz für ca. 3–5 Stunden zu Ende reagieren und kühlte anschließend auf Raumtemperatur ab. Die entstandenen Perlen werden abgesaugt und z. B. für 12 Stunden im Vakuum getrocknet. Alternativ dazu können die Perlpolymerivate auch abfiltriert und mit Wasser gewaschen werden. Bevorzugt wird ein Trocknung in einem Wirbelschichttrockner vorgenommen, da sich auf diese Weise Lösungsmittelreste besonders effektiv entfernen lassen.

Die erhaltenen Polymerperlen (= Trägerpolymernmaterial) haben eine Größe im Bereich von 50 bis 500 µm, insbesondere von 120 bis 250 µm. Unter der Bindungskapazität wird diejenige enzymatische Aktivität verstanden, die sich bei maximaler Beladung des Trägerpolymernmaterials mit einem bestimmten Enzym erzielen läßt. Ein wichtiges Anwendungsgebiet des erfundungsgemäßen Trägerpolymernmaterials ist die Spaltung von Penicillin G zu 6-Aminopenicillansäure (6-APA) mittels gebundener Penicillinaminidase aus E. coli. Die Bindungskapazität wird ausgedrückt als Penicilli-

DE 198 04 518 A 1

namidase-Aktivität in Units pro g Trägerpolymerperlen [U/g feucht]. Die Bindungskapazität der erfindungsgemäßen Trägerpolymerperlen beträgt bei dieser Meßmethode mindestens 220 [U/g feucht].

Die Quellbarkeit der Polymerperlen in Wasser wird ausgedrückt durch die Quellungszahl [ml feucht/ml trocken]. Die erfindungsgemäßen Trägerpolymerperlen weisen eine Quellungszahl von nicht mehr als 1,5 auf.

5

Verwendungen der erfindungsgemäßen Trägerpolymermaterialien

Die erfindungsgemäßen Trägerpolymermaterialien können zur kovalenten Bindung von Liganden mittels der vorhandenen Oxirngruppen in Rühr- oder Durchflußreaktoren eingesetzt werden. Dies kann z. B. durch Anlagerung von Proteinen, insbesondere Enzymen, aus konzentrierten Lösungen über kovalente Bindung unter Beibehaltung ihrer biologischen Aktivität erfolgen. Weiterhin können auch Peptide, Aminosäuren, β -Lactamantibiotika, Lipide, Nucleotide, Polynukleotide, niedermolekulare nucleophile Verbindungen oder metallorganische Verbindungen mit den Oxirngruppen der Trägerperlen umgesetzt werden.

Die mit Liganden beladenen Polymerperlen können in an sich bekannter Weise zur stereospezifischen Synthese von chiralen Substanzen, wie Aminosäuren (d-Phenylalamin, p-Hydroxy-d-phenylalanin, L-tert.-Leucin) oder Arzneimitteln, z. B. von Ibuprofen, eingesetzt werden. Ebenso werden sie als Träger eingesetzt in der enzymatischen Spaltung von Penicillin G zu 6-Aminopenicillinsäure (6-APA), Cephalosporin G zu 7-Aminodesacetoxycephalosporansäure (7-ADCA) oder Cephalosporin C zu 7-Aminocephalosporansäure (7-AGA). Das Verfahren ist beschrieben in DECHEMA Jahrestagung 1996 – Kurzfassungen, Bd. 1, DECHEMA e.V. Weitere Anwendungsbereiche sind spezifische enzymatische Synthesen an Substraten wie z. B. obigen Spaltprodukten zu Amoxicillin und Ampicillin. Ein weiteres Anwendungsbereich sind Synthesen von Feinchemikalien oder Grundprodukten für chemische Synthesen (z. B. Apfelsäure). Die Polymerperlen können auch in der Separationstechnik zur Adsorptionchromatographie oder Gelpermeationschromatographie verwendet werden. Zur spezifischen Adsorption können die Polymerperlen mit Immunglobulin-Faktionen aus Antisera oder mit monoklonalen Antikörpern beladen werden. Als weiteres Einsatzgebiet ist die Verwendung des mit Enzymen oder Antikörpern beladenen Trägerpolymermaterials als Adsorbens in der extrakorporalen Therapie, in der pathogene bzw. toxische Substanzen aus Vollblut entfernt werden, zu nennen.

Beispiele

30 (Die folgende Bestimmungsmethode ist dem Fachmann auf den Gebiet poröser Trägerpolymermaterialien an sich ge- häufig und wird nur der Vollständigkeit halber aufgeführt).

Bestimmung der Bindungskapazität für Penicillinamidase (= Penicillin G-Acylase) aus E. coli (EG 3.5.1.11)

a) Kovalente Bindung von Penicillinamidase an das Trägerpolymermaterial

1 g Trägerpolymermaterial werden zu 1530 Units Penicillinamidase in 5 ml sterilem 1 M Kalium-Phosphat-Puffer pH 7,5 gegeben und für 48 h bei 23°C inkubiert.

Anschließend werden die Polymerperlen auf eine Fritte aus gesintertem Glas (Porosität 2 oder 3) gegeben und zweimal mit entionisiertem Wasser und anschließend zweimal mit 0,1 M Kalium-Phosphatpuffer pH 7,5, enthaltend 0,05% Ethyl-4-hydroxybenzoat, mittels Absaugens auf der Fritte gewaschen. Das Feuchtgewicht der erhaltenen, mit Penicillin-Acylase beladenen Perlen wird bestimmt.

b) Bestimmung der Bindungskapazität

45 250–300 mg feuchtes mit Penicillinamidase gekoppeltes Trägerpolymermaterial (Polymerperlen) werden in 20 ml einer 2%-igen Penicillin-G-Lösung in 0,05 M Kalium-Phosphatpuffer pH 7,5, enthaltend 0,05% Ethyl-4-hydroxybenzoat, bei 37°C gegeben. Unter gleichmäßiger Rührung erfolgt eine Titration frei gewordener Phenylsäure mit 0,5 M NaOH bei einem konstantem pH-Wert von 7,8 für die Dauer von 10 Minuten, wobei der Verbrauch an NaOH aufgezeichnet wird.

Anschließend werden die Polymerperlen wie unter a) über eine Glasfritte mittels Durchsaugen von 20 ml 0,05 M Kalium-Phosphatpuffer pH 7,5, enthaltend 0,05% Ethyl-4-hydroxybenzoat, gewonnen und die Messung zweimal wiederholt.

c) Berechnung der Bindungskapazität

Der lineare Bereich der Meßkurven (üblicherweise der Bereich von 1–5 min) wird für die Berechnung zugrunde gelegt und auf ein 10 min Interval extrapoliert. Die Bindungskapazität wird als Penicillinamidase Einheiten pro g feuchten Trägerpolymermaterials (U/g feucht) angegeben. Eine Einheit entspricht einem μmol hydrolysiertem Penicillin G pro Minute ($\mu\text{mol}/\text{min}$); 110,5M NaOH ist dabei äquivalent zu 500 μmol hydrolysiertem Penicillin G. (Der Wassergehalt des Trägerpolymermaterials ist in etwa konstant und kann daher vernachlässigt werden.)

Beispiele 1–3

Übereinstimmende Versuchsbedingungen in den Beispielen 1–3

In einem 2 l Rührkolben mit Thermometer, Wasserrabscheider, Rückflußkühler, Stickstoffeinleitungsrohr werden ein organisches Lösungsmittel, 3 g eines Mischpolymerisats aus 95-Teilen n-Butylmethacrylat und 5 Teilen 2-Trimethylam-

DE 198 04 518 A 1

moniumethylmethacrylat-Chlorid als Schutzkolloid und 5 g Trockeneis vorgelegt. Unter Röhren und Durchleiten von Stickstoff wird bei 50°C eine Monomerenphase bestehend aus Wasser und Methanol und im Verhältnis 1 : 1,5 als Verdünnungsmittel, sowie
 10 g Methacrylamid,
 20 g Allylglycidylether,
 20 g Glycidylmethacrylat und
 50 g Methylen-bis-methacrylamid
 sowie

2 g 4,4'-Azobis-4-cyanovaleriansäure (als Polymerisationsinitiator) 10
 in der organischen Phase verteilt und anschließend zum Sieden bei 65–70°C erhitzt. Der Ansatz wird für ca. 6 h inkubiert und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die entstandenen Polymerperlen werden abgesaugt, gewaschen und im Wirbelschichttrockner getrocknet. Anschließend wird die Bindungskapazität für Penicillinamidase (U/g feucht) und die Quellzahl bestimmt. [ml feucht/ml trocken] bestimmt.

Die wesentlichen Versuchsparameter und die Ergebnisse der Beispiele 1–3 sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen. 15

	Beispiel 1 (erfindungsgemäß)	Beispiel 2 (Vergleichsbeispiel)	Beispiel 3 (Vergleichsbeispiel)
Organisches Lösungsmittel (kontinuierliche Phase)	952 g Cyclohexan	669 g Cyclohexan	530 g n-Heptan + 530 g Perchlorethylen
Monomere insgesamt	100 g	100 g	100 g
Verdünnungsmittel	80 g Methanol + 120 g Wasser (= 1 : 1,5)	263 g Formamid	264 g Formamid
Monomere + Verdünnungsmittel (Monomerenphase)	300 g	363 g	364 g
Verhältnis Monomere/ Verdünnungsmittel	1 : 2	1 : 2,63	1 : 2,64
Verhältnis Monomerenphase/ kontinuierliche Phase	1 : 3,2	1 : 1,8	1 : 2,9
Bindungskapazität für Penicillinamidase (1530 U) [U/g feucht]	252	194	192
Quellzahl [ml feucht/ ml trocken]	1,3	4,0	3,9

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines perlörmigen, vernetzten hydrophilen, gegenüber Liganden mit nucleophilen Gruppen bindungsaktiven Mischpolymerats durch inverse Perlpolymerisation einer Monomerenphase, die aus Monomeren und einem Verdünnungsmittel bestehen, wobei als Monomere

a) 5–40 Gew.-% hydrophile radikalisch polymerisierbare Monomere mit einer Vinylgruppe, die bei Raumtemperatur wenigstens 10%-ige wässrige Lösungen bilden;

b) 30–50 Gew.-% radikalisch polymerisierbaren Monomere mit einer Vinylgruppe und einer zusätzlichen funktionellen Gruppe, die in einer polynieranalogen Reaktion mit den nucleophilen Gruppen der Liganden kovalente Bindungen eingehen kann;

c) 20–60 Gew.-% vernetzende radikalisch polymerisierbare Monomere mit zwei oder mehr ethylenisch ungesättigten polymerisierbaren Gruppen,

mit der Maßgabe, daß sich a), b) und c) zu 100 Gew.-% addieren, enthalten sind und als Verdünnungsmittel ein Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis 1 : 1,0 bis 1 : 4,0 verwendet wird, wobei die Monomerenphase in einer kontinuierlichen Phase aus einem organischen Lösungsmittel aus einem aliphatischen Kohlenwasserstoff mit 5–7 Kohlenstoffatomen zu Tröpfchen verteilt ist, wobei das Verhältnis Monomerenphase zu kontinuierlicher Phase 1 : 2,0 bis 1 : 4,0 beträgt, und in dieser Form in Gegenwart von eines Polymerisationsinitiators und eines Schutzkolloids radikalisch polymerisiert werden, mit der Maßgabe, daß das Verhältnis der Monomeren zum Verdünnungsmittel 1 : 1,7 bis 1 : 2,4 beträgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Monomere

a) Acrylanid und/oder Methacrylamid.

DE 198 04 518 A 1

- b) Glycidylmethacrylat und/oder Allylglycidylether,
c) Methylen-bis-Acrylamid oder Methylen-bis-Methacrylamid
eingesetzt werden.
- 5 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösungsmittel Cyclohexan verwendet wird.
4. Trägerpolymermaterial herstellbar nach einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Bindungskapazität für Penicillinamidase aus *E. coli* von mindestens 220 [U/g feucht], resultierend aus der Umsetzung von 1530 Einheiten Penicillinamidase mit 1 g Trägerpolymermaterial, und eine Quellzahl von höchstens 1,5 aufweist.
- 10 5. Verwendung des Trägerpolymermaterials gemäß Anspruch 4 zur Bindung von Proteinen.
6. Verwendung des Trägerpolymermaterials gemäß Anspruch 5 zur Bindung von Enzymen.
7. Verwendung des Trägerpolymermaterials gemäß Anspruch 5 zur Bindung von Antikörpern.
8. Verwendung des Trägerpolymermaterials gemäß Anspruch 4 in der Chromatographie.
9. Verwendung des Trägerpolymermaterials gemäß Anspruch 4 zur Synthese von Arzneistoffen.
15 10. Verwendung des Trägerpolymermaterials gemäß Anspruch 4 zur stereospezifischen Synthese von chiralen Substanzen.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65